

# Use of flupirtine for alleviating pain caused by degenerative joint diseases in dogs and cats

Publication number: CN1399550 (A)

Publication date: 2003-02-26

Inventor(s): ENDLER G [DE]; LEHMANN H [DE]; AL M LOBISCH ET [DE]

Applicant(s): AWD PHARMA GMBH & CO KG [DE]

Classification:

- international: C07D213/75; A61K31/415; A61K31/4152; A61K31/44; A61K31/4415; A61K31/51; A61K31/573; A61K31/714; A61K31/737; A61K36/185; A61K36/28; A61K36/76; A61K45/00; A61K45/06; A61P19/02; A61P25/04; A61P29/00; C07D213/00; A61K31/415; A61K31/4152; A61K31/44; A61K31/4415; A61K31/506; A61K31/57; A61K31/7135; A61K31/737; A61K36/185; A61K45/00; A61P19/00; A61P25/00; A61P29/00; (IPC1-7): A61K31/44; A61P19/02; A61P25/04

- European: A61K45/06; A61K31/415; A61K31/4152; A61K31/44; A61K31/44; A61K31/4415; A61K31/51; A61K31/573; A61K31/714; A61K31/737; A61K36/185; A61K36/28; A61K36/76

Application number: CN20008011265 20000729

Priority number(s): US19990147033P 19990803

Also published as:

W00108682 (A2)  
W00108682 (A3)  
ZA200200493 (A)  
SK1712002 (A3)  
RU2002105502 (A)

more >>

Abstract not available for CN 1399550 (A)

Abstract of corresponding document: WO 0108682 (A2)

The invention relates to the use of flupirtine or the pharmaceutically acceptable salts thereof for treating pain caused by degenerative joint diseases that can be accompanied by inflammations in dogs and cats. The inventive substances are also used to prevent such pain from becoming chronic.

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/44

A61P 25/04 A61P 19/02



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00811265.7

[43] 公开日 2003 年 2 月 26 日

[11] 公开号 CN 1399550A

[22] 申请日 2000.7.29 [21] 申请号 00811265.7

[30] 优先权

[32] 1999. 8. 3 [33] US [31] 60/147,033

[86] 国际申请 PCT/EP00/07356 2000.7.29

[87] 国际公布 WO01/08682 德 2001.2.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.4

[71] 申请人 AWD 药品股份有限两合公司

地址 德国德雷斯登

共同申请人 拜尔公司

[72] 发明人 G·恩德勒 H·莱曼 M·罗比施

I·塞伦伊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 钟守期

权利要求书 2 页 说明书 11 页

[54] 发明名称 氟吡氨酯在减轻猫或犬退行性关节炎  
病相关性疼痛中的应用

[57] 摘要

本发明涉及氟吡氨酯或其可药用盐在治疗猫和犬由退行性关节炎引起的疼痛中的应用,所述退行性关节炎病可能伴有炎症。本发明物质还可用于预防这样疼痛变为慢性疼痛。

ISSN 1008-4274

1. 氟吡氨酯或其可药用盐在治疗或预防猫或犬慢性进行性关节病相关性疼痛中的应用, 其中所述进行性关节病可以伴有炎症。
2. 氟吡氨酯或其可药用盐在治疗猫或犬髋部发育不良相关性疼痛中的应用。
3. 氟吡氨酯或其可药用盐在治疗猫或犬髌骨脱臼相关性疼痛中的应用。
4. 氟吡氨酯或其可药用盐在治疗猫或犬达克斯猎狗型麻痹相关性疼痛中的应用。
5. 氟吡氨酯或其可药用盐在治疗猫或犬马尾综合症相关性疼痛中的应用。
6. 权利要求 1-5 任意一项所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其特征在于, 制剂中除了含有氟吡氨酯外还含有常规药物载体和/或赋形剂。
7. 权利要求 6 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其特征在于, 其中的口服制剂含有矫味剂。
8. 权利要求 6 和 7 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其特征在于, 该制剂的剂型为粒剂、片剂、胶囊、大丸剂、粉剂、栓剂或注射用溶液。
9. 权利要求 8 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其特征在于, 所述片剂为膜包衣片剂、咀嚼片、双层片或缓释片。
10. 权利要求 8 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其特征在于, 片剂有利地含有双或单分离凹槽。
11. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与抗炎药联合用药, 具体地说与选择性 COX-2 抑制剂例如塞来昔布、罗非昔布、戊地昔布和帕瑞昔布组合。
12. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与其它中枢作用镇痛药例如奈福泮、曲马朵、纳布啡或右旋丙氧吩组合。
13. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与安乃近组合。
14. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡

氨酯或其可药用盐与氯喹、羟基氯喹、甲氧螺呤、青霉胺、腺苷蛋氨酸、柳氮磺胺吡啶或 $\beta$ -谷甾醇组合。

15. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与维生素 B 例如硫胺素、维生素 B 12 或吡哆辛组合。

5 16. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与类固醇例如氢化泼尼松组合。

17. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与软骨保护性物质例如软骨素、葡萄糖胺或多硫酸化糖胺聚糖组合。

10 18. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与  $\text{TNF}\alpha$  受体组合。

19. 权利要求 1 所述的氟吡氨酯或其可药用盐的应用, 其中氟吡氨酯或其可药用盐与植物提取物组合, 所述植物提取物例如猫爪根、苘麻叶、愈创木、柳皮和山金车提取物。

15

- 在兽药领域的文献中也有不同观点(Deal, CL, RW Moskowitz. "骨关节炎中用作治疗剂的 Nutraceuticals- 葡萄糖胺、硫酸软骨素和胶原水解物的作用". *Rheumatic Disease Clinics of North America* 25: 379-782, 1999; DeHaan, JJ, Goring, RL, "BS Beale 和对多硫酸
- 5 化葡萄糖胺聚糖治疗犬髌部发育不良的评价". *Vet. Surg.* 23: 177-181, 1994).

- 把软骨素和葡萄糖胺作为单一物质(葡萄糖胺)口服给药, 或者将它们口服联合用药。在所有经核实的临床研究中, 尚没有证明它们对人或动物的效力(Leffler, CT, AF Philippi, SG Leffler, JC Mosure,
- 10 PD Kim. "葡萄糖胺、软骨素和抗坏血酸镁用于治疗背下部和膝的退行性关节病: 随机、双盲、安慰剂对照的实验性研究", *Military medicine* 164: 85-91, 1999).

- 尽管从体外条件的治疗观点看, 软骨保护性物质显示良好作用, 这些作用并没有在治疗条件下(体内)得到证实. Bassler, C, L Rovati,
- 15 P Franchimont. "由骨关节炎关节软骨中分离得到的软骨细胞中硫酸葡萄糖胺体外对蛋白多糖生成的刺激作用" *Osteoarthritis & Cartilage* 6: 427-434, 1998).

- 目前没有任何药物能够用于预防软骨的损害。将来, 可以应用与骨关节炎发病机理有关的物质治疗这种损害过程, 从而能够终止软骨和骨组织的损害。许多实验性研究表明:  $\text{TNF}\alpha$  (肿瘤坏死因子 $\alpha$ ) 对退行性关节变化的形成有重要作用。骨关节炎总是伴有软骨和骨的损害。在骨关节炎中, 释放  $\text{TNF}\alpha$  的嗜中性粒细胞进入到关节中的数目增加。同时, 在  $\text{TNF}\alpha$  的影响下, 新血管形成增加。结果, 软骨损害组织和骨骼损害组织的生长得到促进(Paleolog, E. "炎症反应中血管内皮的
- 20 靶效应器作用: 类风湿性关节炎中抗  $\text{TNF}\alpha$  抗体的临床试验观察", *Mol. Pathol.* 50: 225-233, 1997)。临床研究已经清楚地表明:  $\text{TNF}\alpha$  被抗  $\text{TNF}\alpha$  导向的单克隆抗体(抗  $\text{TNF}$  mAbs)所中和, 或被可溶性  $\text{TNF}\alpha$  受体(可溶性  $\text{TNF}$  受体融合蛋白: sTNFR-IgGs)所中和, 这种中和作用不但抑制急性炎症(例如关节肿胀)而且抑制软骨和骨组织损害的稳定进展
- 25 (Fenner, H. "Immunopharmakologisches Profil und therapeutische Perspektiven von anti- $\text{TNF}\alpha$ -Therapien". *Zeitschrift. Rheumatol.* 57: 294-297, 1998; Moreland, L. W. "用作类风湿性
- 30

氟吡氨酯在减轻猫或犬退行性关节炎  
相关性疼痛中的应用

- 5 本发明涉及氟吡氨酯或其可药用盐在治疗或预防猫或犬退行性关节炎相关性疼痛中的应用，其中所述疼痛可能属于炎症的并发症，所述疼痛可以变成慢性疼痛。

退行性关节炎指非炎症性关节炎，缩写为 DJD。退行性关节炎通常在犬中发生，也通常发生于大龄猫中。关节软骨出现缓慢的渐进性损失，从而导致受其影响的关节运动日益受到限制，并伴有疼痛。这些在猫和犬中关节病的前期症状被称为例如：髌部发育不足(生长障碍)或髌骨脱臼(膝盖盖脱臼或膝盖骨脱臼)。即使尚不存在软骨损害，退行性关节炎的这些前期症状也是疼痛的。在犬中还频繁发生韧带劳损(ligament strains)、韧带撕裂(例如交叉韧带撕裂)或半月板损害，  
15 这样一方面会产生疼痛，另一方面容易使膝盖骨再次脱臼。

退行性关节炎总是伴有疼痛。有时发生急性炎症。然而，在这方面，人与犬是不同的，因为对犬来说，这些炎症反应明显弱得多(例如，在犬中很少能够监测出肿胀，而在人中出现非常明显的肿胀)。

动物的关节退行性变化还部分伴有其它疼痛性疾病。这些疾病包括例如：达克斯猎狗(dachshund)麻痹或马尾综合症。后一疾病主要发生于犬或大型动物(例如牧羊犬)。疼痛的原因在于：软骨脊柱盘部分地脱出引起脊柱管变窄。

腰骶关节的不稳定性也与疼痛发生有关，其原因可由韧带劳损来解释。

- 25 人们已经应用各种作用机理的药物来治疗慢性疼痛。

因此，皮质类固醇也被应用，尽管根据其作用机理会产生严重的副作用。

然而，最通常应用的药物为非甾体抗炎药(=NSAIDs)，和所谓的软骨保护性(保护软骨的)药物。

- 30 这些软骨保护性物质包括多硫酸化葡萄糖胺聚糖和软骨素与葡萄糖胺的混合物。多硫酸化葡萄糖胺聚糖以肌肉内或关节内(直接进入关节)方式给药。该混合物的效果不但在人用药领域的文献中存在争论，而且

要的肾血流，并维持足够的血液循环。

相反，COX-2 酶最初是由各种因子引起的，并导致炎症。

由于迄今为止所有 NSAIDs 并没有对 COX-2 显示出治疗相关的选择性，相反，其同等强度地抑制上述两种酶，因此，即使应用最近开发的 NSAIDs 也会引起胃肠道副作用的现象就不奇怪了。

选择性 COX-2 抑制剂不抑制“管理家务”酶 COX-1，因此其不抑制胃肠道中的前列腺素合成，从而不会引起胃肠道损害。

NSAIDs 例如乙酰水杨酸、布洛芬、酮洛芬、萘普生、卡洛芬、双氯芬酸、甲氯芬那酸、吡罗昔康和美洛昔康不是选择性 COX-2 抑制剂。

有一些研究显示：美洛昔康为 COX-2 选择性抑制剂 (Churchill, L. AG Graham, CK Shih. 美洛昔康对人环氧合酶-2 的选择性抑制. *Inflammopharmacol.* 4: 125-135, 1996)。

然而，临床结果却显示不具有这种选择性，因为：即使应用美洛昔康也会发生由 NSAID 引起的典型不耐受反应例如胃肠道和肾障碍 (Committee on Safety of Medicine/Medicines Control Agency. “美洛昔康 (Mobic): 胃肠和皮肤反应”. *Current Problems* 24: 13, 1998; Gaßner, G, I Stephan, I Schutt-Mast. *Beobachtungen zu Nebenwirkungen nach Anwendung von nichtsteroidalen Antiphlogistika beim Hund. Tierarzt. Pax.* 26(K): 119-123, 1998)。

其它 NSAIDs 例如卡洛芬同等程度地抑制这两种 COX 亚型 (Vane, JR, RM Botting. “抗炎药作用模式的新研究”. *Inflamm. Res.* 44: 1-10, 1995)。因此，应用这样的 NSAIDs 可能完全完全地出现胃肠道副作用 (Forsyth, SF, WG Guiford, SJ. Haslett, J Godfrey, “用卡洛芬、美洛昔康和酮洛芬对犬给药后胃十二指肠粘膜的内窥镜检查”. *J. Small Animal Practice* 39: 421-424, 1988; Tjalve, H. “瑞典于 1991-1995 年报道的兽药副作用”. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 20: 105-10, 1997)。对于卡洛芬来说，必须把其可能的副作用陈述为可能的胃肠道副作用 (出血、溃疡)。在新的卡洛芬包装附件中还必须提到可能的肾功能损害 (NSAIDs 的典型副作用) (Veterinary reporting results in product labeling change, USP Quality Review No. 63. 1998 年 5 月)。

关节炎治疗剂的可溶性肿瘤坏死因子受体(p75)融合蛋白(Enbrel)” .  
Rheum. Dis. Clin. N. A. 24: 579-591, 1998). 因此, 可以优先想到  
的是: 损害性软骨和骨组织的变化的发展可以通过应用抗 TNF mABs 和  
sTNFR-IgGs 来进行预防。

- 5 在兽药领域中, NSAIDs 主要用于治疗慢性疼痛。目前, 在这方面  
具体地应用了下列活性成分: 阿斯匹林、卡洛芬、酮洛芬、吡罗昔康、  
萘普生、甲氯芬那酸(Papich, G. M., Hardie E. M., 慢性疼痛的控制)  
。然而, 许多证据表明: 尽管非甾体抗炎药能够减轻疼痛, 但它们  
有促进软骨损害的趋向(Wang, B, Yao, Y-Y, Chen M-Z, “咪喹美辛  
10 对大鼠和兔关节损害的作用”, Acta Pharmacol Sinica 19: 70-73,  
1998; Rainsford, KD, Ying, C, Smith FC. “与其它 NSAID 相比,  
美洛昔康对人和猪器官培养外植块的软骨蛋白多糖代谢、滑液前列腺  
素 E2 和白介素 1、6 和 8 的生成的作用”. J. Pharm. Pharmacol. 49:  
991-8, 1997; Van der Berg, WB. “在鼠抗原引起的关节炎中 NSAID  
15 和类固醇类对软骨损害的影响”. J. Rheumatol. 27(增刊): 122-3,  
1991; Brandt, KD, Slowan-Kovacs, S. “用于治疗骨关节炎的非甾  
体抗炎药”. Clin. Orthopaed. Relat. Dis. 213: 84-91, 1986;  
Palmowski, MJ, KD Brandt. “阿斯匹林加重由固定术引起的犬关节  
软骨的退化”. Arthritis Rheum. 25: 1333-1342, 1982)。  
20 已知 NSAID 作为环氧酶的抑制剂而改变(displacement)花生四烯  
酸的代谢机理, 从而使促进进行性过程的白三烯增加(Brune. K,  
Aehringhaus, U, Peskar, B. A. “小鼠腹膜巨噬细胞中白三烯和前列  
腺素生成的药理学控制”. Agents Actions 14: 729-34, 1984;  
Achterrath-Tuckermann, U., Th. Simmet, W. Luck, I. Szelenyi,  
25 B. A. Peskar. “氟卓斯汀对半胱氨酰白三烯生成的抑制及其生物学意  
义”. Agents Actions 24: 217-223(1998)。

- 另外, 在某些情况下, NSAIDs 与严重胃肠道疾病和其它危机生命  
的副作用有关(Forsyth, SF, Guiford, WG, Haslett, SJ, Godfrey,  
J. 用卡洛芬、美洛昔康和酮洛芬对犬给药后胃十二指肠粘膜的内窥镜  
30 检查”. J. Small Animal Practice 39: 421-4, 1998)。

以前已经发现环氧酶(COX)有两种亚型: COX-1 和 COX-2。其中  
COX-1 酶为“管理家务”酶, 其任务尤其在于保护胃肠道粘膜和维持必



对于许多镇痛药来说,可能其许多除通常胃肠道和肾副作用以外的副作用不能用抑制 COX 酶的机理来解释。它们具有物质特异性,仅仅与具体的药物有关。

- 因此,例如,应用双氯芬酸、萘普生、尼美舒利和吡罗昔康常发  
5 生肝损伤(Helfgott SM, 等。“与双氯芬酸有关的肝毒性”. JAMA 264:  
2660-2662, 1990; Andrejak, M 等., “非甾体抗炎药的交叉肝毒性”.  
Br.Med.J. 295: 180-181, 1987; McCormick, PA 等. “COX-2 抑制  
剂和暴发型肝衰竭”, Lancet 353: 40-41, 1990; Paterson D. 等.  
“吡罗昔康诱导的肝 submassive 坏死”. Gut 33: 1456-1458, 1992).  
10 已经报道芳基丙酸衍生物卡洛芬具有肝毒性, 其还可能显示因果  
性, 因为对许多犬来说, 卡洛芬治疗中断后肝功能测试结果完全正常  
(MacPhail, CM, MR Lappin, DJ Meyer, SG Smith, CRL Webster,  
PJ Armstrong. “在 21 只犬中给药卡洛芬显示的肝细胞毒性”. JVMA  
212: 1895-1901, 1998).

- 15 基于这些发现, 在新的卡洛芬包装附件中也必须包括这种非 COX  
特异性副作用 (“Veterinary reporting results in product  
labeling change”, USP Quality Review No. 63, 1998 年 5 月)。

- 许多 NSAIDs 为外消旋混合物。除萘普生外, 所有芳基丙酸衍生物  
属于这样的外消旋混合物, 也就是说, 市售制剂中同时存在 R 异构体  
20 和 S 异构体。然而, 只有 S 异构体具有药理学活性。

然而, 这两种异构体在体内代谢后, 它们必需均被机体清除掉。  
药效学无活性异构体这种多余的代谢和清除对机体来说是一个相当大的  
负担。

- 把外消旋混合物经治疗应用时, 机体负担 50% 的大量物质(bulk  
25 material)。

另外, 在某些情况下, 无活性异构体也会形成药物相互作用  
(Szelenyi, I, G Geisslinger, E Polymeropoulos, W Paul, M  
Herbst, K Brune. “真正的棘手问题: 外消旋混合物对绝对映异构  
体.” Drug News & Perspectives 11: 139-160, 1998)。

- 30 还已经知道: NSAIDs 例如双氯芬酸、阿司匹林在人体中的耐受性  
比在犬中的耐受性强得多。研究已经显示: 由于有不适感和呕吐现象,  
不得不停止用双氯芬酸对犬的治疗(Wigger, 等., “双氯芬酸在犬中的

血浆和组织动力学”；Arch Pharmacol；357；No. 4，增刊；R5，1998）。

对犬和猫中进行性关节炎相关性慢性疼痛的治疗和预防变得日益重要。具体地说，在这方面，除了要求所用活性成分具有良好的止痛效果外，其还必需具有较低的可能副作用。

- 5       在此，相应的药物制剂必须是便于犬和猫容易服用的剂型，同时其味道应该具有良好的耐受性。

已经令人惊奇地发现：可以应用氟吡氨酯或其可药用盐对犬和猫中与进行性关节炎有关的慢性疼痛进行治疗和预防，这样治疗或预防产生的潜在副作用少。

- 10       迄今为止，氟吡氨酯已经用于兽药领域。

氟吡氨酯是一种三氨基吡啶衍生物，化学名称为：2-氨基-3-乙氧基羰基氨基-6-(对氯苄氨基)吡啶。

氟吡氨酯属于中枢作用的镇痛药，但没有其它中枢镇痛药所出现的成瘾性和其它副作用例如便秘、呼吸抑制、形成耐药性和戒断症状。

- 15       从现有技术文献可知：氟吡氨酯能够用于治疗人的多种疾病。

因此，氟吡氨酯具有肌肉松弛特性，因此氟吡氨酯可以用于治疗肌肉紧张或基于肌肉紧张的疾病(DE 40 22 442、US 5 162 346、US 5 284 861)。

- 另外，在氟吡氨酯对大鼠的肌肉松弛效果研究中业已发现：氟吡  
20       氨酯还适合治疗 NMDA-介导的 CNS 疾病，例如脑局部缺血、神经变性  
疾病和癫痫症(DE 43 27 516，US 5 721 258)。

WO 97/17072 记载了氟吡氨酯用于治疗造血细胞系统疾病例如  
AIDS。

- 同样地，可以证明：氟吡氨酯能够用于治疗伴有细胞非生理学高  
25       死亡率的疾病(WO97/49398)。

在 DE 17 95 858、DE 31 33 519 和 DE 34 16 609 中记载了氟吡  
氨酯及其可药用盐的合成。

关于氟吡氨酯的作用机理，有若干机理可以解释其镇痛作用：

- 1) 氟吡氨酯活化脊髓去甲肾上腺素能下行途径(Nickel, B. Engel,  
30       J, Szelenyi, I. “去甲肾上腺素下行疼痛-调控途径对氟吡氨酯(一  
种新的镇痛药)抗感受伤害作用模式的可能影响”，Agents Actions 23:  
112-116, 1988; Szelenyi, I., Nickel, B., Borbe, H0, Brune, K.

“氟吡氨酯在大鼠中的作用模式”. Br. J. Pharmacol. 97: 835-842, 1989).

- 2) 氟吡氨酯加强抗感受伤害的 GABA 能机理 (Weiser, T, Weinrich M, Szelenyi, I. “氟吡氨酯通过甾体结合位点介导 GABA<sub>A</sub>-反应的扩大”. Arch. Pharmacol. 349(增刊): R 383, 1994).

- 3) 现有技术文献中许多证据表明: ATP 敏感性 K<sup>+</sup>通道的开放导致镇痛效果. (Asano, T, Iida, H, Dohi, S, Masue, T, Shimonaka, H., “尼可地尔作为 ATP-敏感性 K<sup>+</sup>通道的开放剂, 加强了吗啡的镇痛作用”. Jap. J. Anesth. 45: 1342-1346, 1996; Robles, LI, Barrios M, Del Pozo E Dordal, A, Baeyens, JM. “K<sup>+</sup>通道阻滞剂和开放剂对 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂介导的抗感受伤害的影响”. Eur. J. Pharmacol. 295: 181-188, 1996).

一些研究表明: 活性成分氟吡氨酯开放某些 K<sup>+</sup>通道及其在这种方式显示其镇痛效果.

- 4) 许多最近的研究表明: 氟吡氨酯还开放中枢神经系统中的所谓非电压门控 K<sup>+</sup>通道.

基于上述作用机理, 氟吡氨酯还能够预防慢性疼痛 (Kornhuber, J. Ein Schmerzmittel, “das sich von allen bekannten Analgetika unterscheidet.”. Med. Woche 64: 10, 1999).

- 非常可能的情况是: 氟吡氨酯的镇痛作用是由上述作用共同组合引起的. 因此, 例如, 业已发现: 中枢 ATP-门控 K<sup>+</sup>通道不但本身具有抗感受伤害作用, 而且其能活化脊髓去甲肾上腺素下行的疼痛调节途径 (Narita, M, Takamori, K. Kawashima, N, Funada, M, Kamei, J, Suzuki, T. Misawa, M, Nagase, H. “小鼠中中枢 ATP-敏感钾通道的活化产生抗感受伤害和脊柱去甲肾上腺素转换-增强效应”. Psychopharmacol. 113: 11-14, 1993).

- 因此, 氟吡氨酯的作用机理明显不同于所谓的外周镇痛药例如阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸的作用机理, 因为外周镇痛药是通过抑制环氧化酶而起作用. 由于氟吡氨酯不抑制前列腺素的合成, 因此胃肠道粘膜也不会有损害. 氟吡氨酯也不损害肾功能. 慢性毒性研究 (6-12 个月) 没有发现肝损害的迹象.

在清醒犬中的研究实验已经表明氟吡氨酯的镇痛作用. 把银线插

入到麻醉动物的牙髓(第2白齿)中,将其固定。然后练习动物使其习惯于探杆。植入银线1周后,对动物进行实验。把银线与脉冲产生器连接,在其帮助下可以连续调节电流强度。

- 5 对这些犬口服给药氟吡氨酯胶囊。30分钟后,电流强度以连续速率增加。

在出现疼痛感觉的第一个信号后,立即关闭电流产生器。把首次疼痛信号观察到的电流强度作为疼痛阈值。记录出现流涎、舔唇、脸部肌肉抽搐症状时的痛感信号。

- 10 当氟吡氨酯静脉给药时,疼痛的阈值测定在给药10分钟后进行。表1中记录了上述结果。

表1:

物质	口服给药后 ID <sub>50</sub> (mg/kg)	静脉内给药后 ID <sub>50</sub> (mg/kg)
氟吡氨酯	3.5	0.7
布洛芬	18	未研究
双氯芬酸	7.8	未研究
丁丙诺啡	1.2	0.08

从镇痛作用的相对强度方面,氟吡氨酯在犬中的强度比布洛芬和双氯芬酸强得多。

- 15 丁丙诺啡是一种活性非常高的镇痛药,但其口服生物利用度非常低,属于经典的吗啡衍生物之一。因此,当静脉给药时,丁丙诺啡镇痛作用比氟吡氨酯强得多是不足为奇的。

然而,当口服给药后,氟吡氨酯的镇痛作用与丁丙诺啡的镇痛作用相当。

- 20 总之,可以得出结论:氟吡氨酯对犬具有非常强的镇痛作用。基于其作用机理和获得的毒理学结果,急性或慢性应用不会出现胃肠道、肾或肝损害。

- 25 可以给药氟吡氨酯用于治疗犬和猫中与进行性疾病有关的疼痛,其给药途径优选经口服、胃肠外给药或直肠给药。合适的剂型可以是:粒剂、小丸、胶囊、微胶囊、糖衣包衣片剂、膜包衣片剂、咀嚼片、缓释片、双层片剂、缓释胶囊、大丸剂、粉剂、栓剂或注射溶液。

在这方面优选的片剂是那些具有单或双分离凹槽(dividing

groove)的片剂,这样可以更好地以单个需要量对动物给药。

- 为了增加猫和犬口服剂型的可接受性,可以加入调味剂例如 Trigarol Digest P(haarmann & Reimer GmbH)或人工肉调味香料,例如由植物蛋白和大豆油和干燥猪肝粉组成的人工肉调味香料,它们的含量为片剂颗粒的5-10%。

在口服剂型中,氟吡氨酯马来酸盐的单个剂量可以是例如 0.1-20mg/kg、优选 1-5mg/kg。

因此,可以把含有 100mg 氟吡氨酯马来酸盐的胶囊每天给药 2-3 次。最大每日剂量应该不超过 600mg。

- 栓剂可以含有单剂量 0.1-30mg/kg、优选 2.5-7.5mg/kg 的氟吡氨酯马来酸盐。例如,可以每天把含有 100-300mg 氟吡氨酯马来酸盐的栓剂给药 2-3 次。最大每日剂量应该不超过 900mg。

胃肠外剂型优选肌肉内给药的注射溶液,优选地,其含有 1.5-5mg/kg 氟吡氨酯葡萄糖酸盐(因为其局部耐受性更好些)。

- 例如可以把装有含有 164.5mg 氟吡氨酯葡萄糖酸盐的 3ml 溶液的安瓿每天给药一次。

实施例

含有双分离凹槽的氟吡氨酯片剂

- 把 10kg 2-氨基-3-乙氧甲酰氨基-6-(4-氟苄基-氨基)吡啶马来酸盐与 2.5kg 磷酸氢钙和 2.5kg 玉米淀粉混合,按照已知方式把该混合物与 1kg 聚乙烯吡咯烷酮在 4kg 去离子水中的溶液一起制粒。掺和 1.3kg 玉米淀粉、2kg 微晶纤维素、0.6kg 硬脂酸镁和 0.1kg 高度分散二氧化硅,再加入 1.5kg 调味剂 Trigarol Digest P,压制成重 200mg、直径 9mm、曲率半径 10mm 和含有双分离凹槽的片剂。

- 片剂的硬度为 80-100N(Schleuniger 硬度测试法),用 DAB 8 方法测定的崩解时间为 5 分钟。每个片剂含活性成分 100mg。

氟吡氨酯胶囊

按照类似于制备上述片剂的方法制备胶囊填充物,将其填充至合适大小的硬明胶胶囊中。胶囊重量: 200mg。每个胶囊含活性成分

- 100mg。

氟吡氨酯注射液

该制备方法适用于每批量 20 升(=6500 安瓿):

制备方法:

- 1、把 10.0 L 水加热至 70℃, 加入 1562.0g 葡萄糖 $\delta$ -内酯后, 让溶液在 70℃下放置 1 小时。期间将氮气通入到该溶液中。
- 2、把 8000.0g 分子量为 380-420 的聚乙二醇加入到溶液 1 中,
- 5 将该溶液在 70℃下加热, 期间通入氮气。
- 3、把 30.0g 亚硫酸氢钠(sodium disulfite)溶解于充氮气的 500.0ml 水中。
- 4、把溶液 3 加入到溶液 2 中。
- 5、用网格宽度为 0.3mm 的筛将 666.6g 氟吡氨酯过筛, 将其溶解
- 10 于溶液 4 中, 期间通入氮气。
- 6、冷却溶液 5, 用充氮的水加至 20 升。
- 7、用孔径大小为 0.2 $\mu$ m 并装有玻璃纤维预滤器的膜滤器对溶液 6 灭菌。
- 8、工序间控制: 应用氧电极测定溶液 7 中的氧含量。
- 15 测定溶液 7 的 pH 值。
- 2 在无氧条件下, 在通入氮气的同时把溶液 7 分散于 3ml 无色安瓿中。
- 每个安瓿含有 3ml 溶液, 其中有 164.5g 氟吡氨酯葡萄糖酸盐。
- 根据本发明, 还可以把氟吡氨酯或其药用盐与治疗猫和犬退行
- 20 性关节炎相关性疼痛的其它活性成分联合用药。
- 有利地, 在这方面可能应用下列组合:
  - \* 氟吡氨酯与抗炎药组合, 特别是组合选择性 COX-2 抑制剂例如塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、戊地昔布(valdecoxib)和帕瑞昔布(parecoxib)以加强效果。
- 25 \*氟吡氨酯与其它中枢作用镇痛药例如奈福泮、曲马朵、纳布啡和右旋丙氧吩组合。
- \*氟吡氨酯与安乃近组合
- \* 氟吡氨酯与氯喹、羟基氯喹、甲氧蝶呤、青霉胺、腺苷蛋氨酸、柳氮磺胺吡啶、 $\beta$ -谷甾醇、硫胺素、维生素 B 12 或吡哆辛组合。
- 30 \*氟吡氨酯与类固醇例如氢化泼尼松和甲泼尼龙组合。
- \*氟吡氨酯与软骨保护性物质例如软骨素、葡萄糖胺和多硫酸化糖胺聚糖组合。

**\* 氟吡氨酯与 TNF $\alpha$ 受体组合**

**\* 氟吡氨酯与植物提取物组合，所述植物提取物例如猫爪根 (devil's-claw root)、荨麻(stinging nettle) 叶、愈创木、柳皮和山金车提取物。**